

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Demam typhoid adalah penyakit infeksi sistemik yang bersifat akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* (Soedarmo, dkk., 2003). Demam typhoid masih merupakan penyakit endemik di Indonesia. Penyakit ini termasuk penyakit menular yang tercantum dalam undang-undang No.6 tahun 1962 tentang wabah: kelompok penyakit menular ini merupakan penyakit yang mudah menular dan dapat menyerang banyak orang sehingga dapat menimbulkan wabah (Widodo J., 2006).

Kenyataan menunjukkan bahwa di negara-negara yang sedang berkembang, urutan penyakit-penyakit utama nasional masih ditempati oleh berbagai penyakit infeksi yang memerlukan terapi antibiotik (Nelwan, 2006). Antibiotik merupakan suatu kelompok obat yang paling sering digunakan saat ini. Menurut perkiraan sampai sepertiga pasien rawat inap mendapatkan antibiotik, dan biaya antibiotik dapat mencapai 50% dari anggaran untuk rumah sakit. Penggunaan yang tidak tepat juga meningkatkan biaya pengobatan dan efek samping antibiotik. Penggunaan antibiotik yang berlebihan dan pada beberapa kasus yang tidak tepat guna, menyebabkan masalah kekebalan antibiotik (Juwono, 2003).

Sistem ATC/DDD (ATC = *Anatomical Therapeutic Chemical*, DDD = *Defined Daily Dose*) merupakan sistem klasifikasi dan pengukuran penggunaan

obat yang saat ini telah menjadi salah satu pusat perhatian dalam pengembangan penelitian penggunaan obat. Sistem ini pertama kali dikembangkan di negara-negara Skandinavia dan dengan cepat dikembangkan pula di hampir seluruh negara Eropa. Pada tahun 1996 WHO menyatakan sistem ATC/DDD sebagai standar pengukuran internasional untuk studi penggunaan obat, sekaligus menetapkan *WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology* untuk memelihara dan mengembangkan sistem ATC/DDD (Birkett, 2002). Sejak 1996, WHO merekomendasikan ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) bersama dengan unit DDD (*Defined Daily Dose*) sebagai standar global untuk studi penggunaan obat dan pelaporan reaksi efek obat. Klasifikasi ATC berdasarkan kepada organ atau sistem dimana aksi kimia, farmakologi, dan sifat terapi bekerja. Klasifikasi dan panduannya biasa mengalami perbaharuan dan sistem ini secara luas digunakan secara internasional. Kode ATC terdapat pada kode katalog obat nasional dan internasional (Persson, 2002). Berdasarkan *guideline WHO Collaborating Centre* 2011 menunjukkan bahwa tiap obat mempunyai nilai DDD yang berbeda-beda. Misalnya untuk antibiotik seftriakson nilai DDD sebesar 2 g, sefotaksim nilai DDD sebesar 4 g, dan sefiksim nilai DDD sebesar 0,4 g.

Menurut Lestari W. (2011) dalam penelitiannya tentang study penggunaan antibiotik berdasarkan system ATC/DDD dan kriteria Gyysens di bangsal penyakit dalam di RSUP DR. M. Djamil Padang mendapatkan hasil penggunaan tertinggi antibiotik ditempati oleh seftriakson dengan nilai sebesar 38,955 DDD/100 patient-day, sefotaksim sebesar 14,363 DDD/100 patient-day, siprofloksasin sebesar 11,600 DDD/100 patient-day. Dari penelitian tersebut

menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik di bangsal PD RSUP DR. M. Djamil cukup tinggi.

Rumah sakit PKU Muhammadiyah Surakarta adalah rumah sakit pendidikan dan merupakan rumah sakit di Surakarta yang dijadikan sebagai salah satu tempat tujuan berobat. Terdapat banyak kasus penyakit di rumah sakit tersebut, salah satunya adalah demam typhoid yang masuk dalam sepuluh kasus terbanyak yang terjadi pada tahun 2010. Pengobatan untuk kasus demam typhoid, salah satunya dengan menggunakan terapi antibiotik. Hal ini mendorong peneliti ingin mengetahui kuantitas penggunaan antibiotik pada kasus demam typhoid dengan dianalisis menggunakan metode ATC/DDD.

B. Rumusan Masalah

Dari uraian diatas dapat dirumuskan permasalahan seperti :

Bagaimanakah penggunaan antibiotik jika ditinjau berdasarkan metode ATC/DDD pada penderita demam typhoid di instalasi rawat inap Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta tahun 2010

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan antibiotik jika ditinjau berdasarkan metode ATC/DDD pada penderita demam typhoid di instalasi rawat inap rumah sakit PKU Muhammadiyah Surakarta tahun 2010.

D. Tinjauan Pustaka

1. Demam Typhoid

a. Pengertian

Demam typhoid adalah penyakit infeksi sistemik yang bersifat akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Penyakit ini ditandai oleh panas berkepanjangan, ditopang dengan bakteremia tanpa keterlibatan struktur endothelial atau endokardial dan invasi bakteri sekaligus multiplikasi kedalam sel fagosit mononuklear dari hati, limfa, kelenjar limfe usus (Soedarmo dkk, 2002). Di alam bebas *Salmonella typhi* dapat bertahan hidup lama dalam air, tanah atau pada bahan makanan. Dalam feses di luar tubuh manusia dapat tahan hidup 1 – 2 bulan. Dalam air susu dapat berkembang biak dan hidup lebih lama sehingga sering merupakan batu loncatan untuk penularan penyakitnya (Entjang, 2003).

Pada manusia menimbulkan penyakit typhus abdomalis. Masa inkubasinya antara 7 – 14 hari. Gejalanya berupa : demam dengan suhu tinggi (40°C). Terutama sore hari sering kali meracau dan gelisah (*delirium*). Penderita sangat lemah dan *apatis*, *anorexia* dan sakit kepala. Beberapa penderita mengalami *diarrhea*, tetapi umumnya mengalami *konstipasi* (tidak bisa buang air besar) (Entjang, 2003).

b. Etiologi

Salmonella typhi, kuman ini berbentuk batang, bergerak, termasuk dalam Gram negatif, fakultatif anaerob yang secara khas meragikan glukosa dan manosa

tetapi tidak meragikan laktosa atau sukrosa, tidak berspora, dan punya flagela peritrih. Kuman ini cenderung menghasilkan hidrogen sulfida (Budiyanto, 2004).

Kuman ini mempunyai makromolekul lipopolisakarida kompleks yang membentuk lapis luar dari dinding sel dan dinamakan endotoksin. *Salmonella typhi* juga dapat memperoleh plasmid faktor – R yang berkaitan dengan resistensi terhadap multipel antibiotik (Soedarmo dkk, 2002).

c. Patogenesis

Patogenesis demam typhoid adalah setelah kuman *Salmomella typhi* lolos masuk ke *duodenum* dan akan bermultiplikasi sebelum mencapai kelenjar limfe (*plak player*). Di dalam *plak player* multiplikasi dilanjutkan kemudian masuk sirkulasi darah, sampai di hati dan kantung empedu (bakterimia pertama). Multiplikasi kuman dipacu oleh empedu yang merupakan media yang baik untuk pertumbuhan. Selanjutnya bersama empedu, kuman *Salmomella typhi* turun ke dalam usus/*ileum* dan akan menuju kembali ke dalam *plak player*. Saat itu kuman mulai dikenali oleh neutrofil dan fagosit yang memfagositnya. Namun kuman *Salmomella typhi* mempunyai kemampuan untuk bertahan dan berkembang dalam fagosit dan sel RES (*Retikulo Endotelial Sistem*). Bakterimia kedua terjadi dimana pada saat itu terdapat kuman bebas dan intrasel. Diperkirakan 60% kuman berada di dalam intrasel makrofag dan 40% berada bebas di luar sel. Gejala klinis mulai nyata saat makrofag rusak (*disrupsi*), setelah membebaskan *sitokinin*, kuman *Salmomella typhi* ke dalam sirkulasi peredaran darah (Zulkarnain, 2002).

d. Diagnosis

Kasus demam typhoid ditegakkan melalui tiga metode yaitu : dengan diagnosis klinis, diagnosis mikrobiologi, dan diagnosis serologis.

Diagnosis mikrobiologis merupakan metode diagnosis yang paling spesifik. Kultur darah dan sumsum tulang positif pada minggu pertama dan kedua, sedangkan pada minggu ketiga dan minggu keempat kultur tinja dan urin positif (+) kuat (Soedarto, 2007).

Diagnosis serologis digunakan untuk memantau antibodi terhadap antigen O dan antigen H dideteksi dengan tes Widal (uji aglutinasi). Titer aglutinin 1/200 atau terjadi kenaikan titer lebih dari 4x menunjukkan tes Widal (+) berarti demam typhoid sedang berlangsung akut. Pemeriksaan darah menunjukkan Hb yang menurun dan adanya *leukositopenia* (Soedarto, 2007).

Antigen yang digunakan pada uji Widal adalah suspensi *Salmonella* yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Maksud uji Widal adalah untuk menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita yang diduga menderita demam typhoid (Juwono, 2004).

2. Antibiotik

a. Antibiotik untuk demam typhoid

Penatalaksanaan demam typhoid menggunakan antibiotik bertujuan untuk menghentikan dan memusnahkan penyebaran kuman (Mansjoer Arif M., 2005). Obat terpilih berdasarkan Standar Pelayanan Medis Demam Typhoid Rumah

Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta antibiotik yang digunakan yaitu kloramfenikol dengan dosis 4x500 mg/hari secara oral.

Tabel 1. Pengobatan demam typhoid tanpa komplikasi

kekuatan	Terapi optimal			Obat alternatif yang efektif		
	antibiotik	Dosis/hari (mg/kg)	Lama (hari)	antibiotik	Dosis/hari (mg/kg)	Lama (hari)
Sangat sensitif	Fluoroquinolon Ex. Ofloxacin ciprofloxacin	15	5-7	Kloramfenikol	50-75	14-21
				Amoksisilin	75-100	14
				TMP-SMX	8-40	14
Resisten obat kombinasi	Fluoroquinolon Atau cefixime	15 15-20	5-7 7-14	azitromicin atau cefixime	8-10	7
					15-20	7-14
Resisten quinolon	azitromicin atau ceftriaxone	8-10 75	7 10-14	cefixime on	20	7-14

(WHO, 2003)

Berdasarkan tabel pengobatan demam typhoid tanpa komplikasi berdasarkan WHO tahun 2003 diatas fluoroquinolon (ofloxacin, ciprofloxacin) merupakan antibiotik yang digunakan untuk terapi optimal karena sangat sensitif dan mempunyai aktivitas yang tinggi pada bakteri *Salmonella typhii*. Pada umumnya fluoroquinolon ini sangat toleran. Oleh karena itu pada beberapa negara, penggunaan obat ini dikontraindikasikan untuk anak-anak karena dapat menyebabkan gangguan artikular (WHO, 2003). Aturan pakai untuk ciprofloxacin secara oral adalah 250-750 mg/12jam atau 1000 mg/24jam. Dosis untuk ofloxacin adalah 200-400 mg/12jam dan untuk levofloxacin adalah 250-750 mg/24 jam (HAT, 2005).

Kloramfenikol merupakan antibiotik alternatif yang efektif untuk terapi demam typhoid. Kerugian dari antibiotik ini adalah angka kekambuhan yang relatif tinggi mencapai 5-7 %. Dosis yang direkomendasikan adalah 50-75 mg per

kg/hari selama 14 hari. Biasanya untuk dewasa dosis sebanyak 500 mg diberikan empat kali sehari secara per oral (WHO, 2003).

Pada golongan sefalosporin aturan pakai untuk cefixime secara oral sebesar 100-200 mg diberikan dua kali sehari untuk dewasa. Ceftriaxone secara injeksi dengan dosis 2-4 g/hari dalam satu atau dua dosis terbagi, cefotaxime secara injeksi dengan dosis 2-4 g/hari dalam dua atau tiga dosis terbagi, cefoperazon secara injeksi dengan dosis 2-4 g/hari dalam dua dosis terbagi (WHO, 2003), sedangkan untuk cefepime secara injeksi dengan dosis 1-2 g/8-12jam (HAT, 2005).

3. Sistem ATC/DDD

a. Sejarah Sistem ATC/DDD

Penelitian penggunaan obat semakin meningkat sejak kelahiran metode ATC/DDD tahun 1960. pada symposium *The Consumption of Drugs* di Oslo tahun 1969 dan *The Drug Utilization Research Group* (DURG), disetujui untuk studi penggunaan obat diperlukan suatu sistem klasifikasi internasional (WHO, 2011).

Sistem *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dimodifikasi dan dikembangkan para peneliti Norwegia oleh *The European Pharmaceutical Market Research Association* (EPHRA). *Defined Daily Dose* (DDD) digunakan untuk memperbaiki unit pengukuran tradisional untuk digunakan dalam studi penggunaan obat (WHO, 2011).

ATC/DDD untuk studi penggunaan obat direkomendasikan oleh Kantor Regional WHO Eropa pada tahun 1981 sebagai sistem pengukuran obat

internasional. *The WHO Collaborating for Drug Methodology* didirikan di Oslo pada tahun 1982 bertugas sebagai badan pusat yang bertanggungjawab untuk mengkoordinasi penggunaan metodologi penggunaan ini. Pusatnya dibangun oleh Pemerintah Norwegia tepatnya di *The Norwegia Institute of Public Health* (WHO,2011).

b. Tujuan sistem ATC/DDD

Tujuan dari sistem ATC/DDD adalah sebagai sarana untuk penelitian penggunaan obat untuk meningkatkan kualitas penggunaan obat. Salah satu komponen ini adalah presentasi dan perbandingan dari konsumsi obat tingkat internasional dan level-level lain (WHO, 2011).

c. Sistem klasifikasi ATC/DDD

Obat diklasifikasikan menjadi kelompok-kelompok pada lima level yang berbeda. Contoh: ATC J01CA01 adalah kode untuk Ampicilin

Adapun maknanya adalah sebagai berikut:

Struktur ATC

J	<i>Antiinfective for systemic</i>
	Level 1, kelompok utama anatomi
J01	<i>Antibacterial for systemis use</i>
	Level 2, kelompok utama farmakologi
J01C	<i>Beta-Lactam Antibiotikals Penicillins</i>
	Level 3, kelompok farmakologi
J01CA	<i>Penicillins with extended spectrum</i>
	Level 4, kelompok kimia

J01CA01 *Ampicillin*

Level 5, kelompok zat kimia (Pesic, 2005).

Prinsip umum klasifikasi:

- 1) Penggunaan terapi utama
- 2) Satu kode untuk setiap sediaan
- 3) Suatu zat dapat mempunyai kode ATC lebih dari satu bila mempunyai kekuatan dan bentuk sediaan lebih dari satu untuk terapi yang berbeda (WHO, 2011).

d. Unit pengukuran DDD

DDD diasumsikan sebagai dosis pemeliharaan rata-rata perhari yang digunakan untuk indikasi utama orang dewasa. DDD hanya ditetapkan untuk obat yang mempunyai kode ATC (WHO, 2011).

Penggunaan satuan unit biaya dalam studi kuantitatif penggunaan obat dapat digunakan dalam membantu memonitor pengeluaran biaya obat untuk masalah yang efektif dan mengidentifikasi masalah penggunaan obat untuk menyusun langkah kebijakan penggunaan obat. Analisis penggunaan obat dalam unit kuantitas dapat membantu dalam mengidentifikasi penggunaan yang *overuse* dan *underuse* dalam pengobatan sendiri dan kelompok. Metode DDD merubah dan menyeragamkan data kuantitas produk yang ada seperti dalam berbagai bentuk sediaan seperti tablet, injeksi vial, dan botol kedalam perkiraan kasar dari pemaparan obat yang dinamakan sebagai dosis harian (WHO, 2011).

Keuntungan pengukuran DDD:

- 1) Unit tetap yang ada tidak dipengaruhi perubahan harga dan mata uang serta bentuk sediaan
- 2) Mudah diperbandingkan institusi, nasional, regional, internasional (WHO, 2011).

Keterbatasan pengukuran DDD :

- 1) Tidak menggambarkan penggunaan yang sebenarnya
- 2) Belum lengkap untuk semua obat: topical, vaksin, anestesi

Faktor kritis untuk keberhasilan aplikasi ATC/DDD:

- 1) Mengetahui prinsip-prinsip ATC/DDD
- 2) Perhatikan perubahan-perubahan
- 3) Koleksi data yang akurat
- 4) Pertimbangkan keterbatasan-keterbatasan pada saat mengevaluasi hasil (WHO, 2011).

Perhitungan Kuantitas Penggunaan obat dengan unit pengukuran DDD dapat dilakukan sebagai berikut:

- 1) Dihitung data total penggunaan obat dalam unit; tablet, vial, dan kekuatan; g, mg, dan kemudian disesuaikan dengan ATC
- 2) Dihitung total kuantitas yang dikonsumsi (unit dikali dengan kekuatan)
- 3) Dibagi total kuantitas dengan DDD yang ditetapkan (DDD definitif)
- 4) Dibagi kuantitas total (DDD) dengan jumlah total hari rawat (WHO, 2011).